

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 78200041.8

51 Int. Cl.<sup>2</sup>: C 07 D 403/00, A 61 K 31/00

22 Anmeldetag: 14.06.78

30 Priorität: 18.06.77 DE 2727469

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
10.01.79 Patentblatt 79/01

84 Benannte Vertragsstaaten:  
BE CH DE FR GB LU NL SE

71 Anmelder: HOECHST AKTIENGESellschaft,  
Werk Albert Postfach 12 9101,  
D-6200 Wiesbaden (DE)

72 Erfinder: Anagnostopoulos, Hristo,  
Kantstrasse 22,  
D-6204 Taunusstein 01 (DE)

72 Erfinder: Gebert, Ulrich, Dr.,  
Albert-Lortzing-Strasse 2,  
D-6233 Kelkheim/Taunus (DE)

54 **Neue Hexahydropyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.**

57 **Neue Hexahydropyrimidine der Formel (I) (siehe Formelblatt) worin bedeuten:**

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, Phenyl oder Toly,

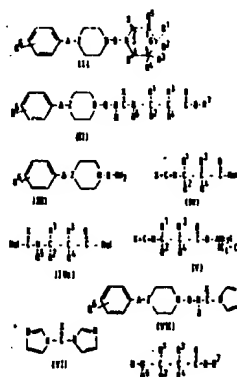
R<sup>2</sup> bis R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, wobei R<sup>2</sup> bis R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind,

R<sup>4</sup> Wasserstoff, einen anellierten Benzolring oder 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, Halogen, Nitro, Hydroxy oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, das unsubstituiert oder mit mindestens einem Halogenatom substituiert ist,

Q eine Einfachbindung oder die Gruppe C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH

Q eine Einfachbindung oder Alkyl mit n = 2 bis 6 C-Atomen, wobei mindestens 2 C-Atome zwischen den beiden Stickstoffatomen stehen, oder ein solches Alkyl, das mit höchstens (n-2) Hydroxylgruppen substituiert ist, wobei die OH-Gruppe in anderer als geminaler Stellung zum Stickstoff stehen.

Sauerstoff oder Schwefel und Stickstoff oder die Gruppe -QH einschließlich der Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I), Verfahren zu deren Herstellung sowie Arzneimittel enthaltend diese Verbindungen.



EP 0 000 220 A1

HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, Frankfurt am Main  
Zustellungsadresse: Hoechst Aktiengesellschaft, Werk Albert  
Postfach 12 9101, 6200 Wiesbaden 12

Auslandstext zu P 27 27 469.  
(= Hoe 77/A00  
Priorität vom 18. Juni 1977

5

"Neue Hexahydropyrimidine, Verfahren zu ihrer Herstellung und  
Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten"

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Hexahydropyrimidine  
einschließlich ihrer Salze, Verfahren zu deren Herstellung und  
10 Arzneimittel, die diese neuen Verbindungen als Wirkstoffe ent-  
halten.

Es sind 1-(3-Trifluormethylphenyl)-4-äthyl- bzw. -propyl-pipe-  
razine, die im Alkylteil  $\omega$ -substituiert sind, als Anorektika  
beschrieben, wobei von der allgemeinen Definition auch Derivate  
15 mit der 2,4-Dioxo-3-hexahydropyrimidinyl-Gruppe in  $\omega$ -Stellung,  
allerdings ohne  $C^5$ - und/oder  $C^6$ -gebundene Substituenten mitum-  
faßt werden, ohne daß jedoch derartige Verbindungen offenbart  
werden (Deutsche Offenlegungsschrift 22 42 382).

Es ist bekannt, daß Pizotifen ebenso wie Methysergid aufgrund  
20 der serotoninantagonistischen Wirkung als Antimigränemittel ver-  
wendet wird (H. Heyck "Med.Welt" Band 25, (1974) Seiten 1853 bis  
1874). Kürzlich wurde auch über Erfolge bei der Migränebehandlung  
mit dem Gefäßtherapeutikum Bencyclan berichtet (M. Abel, "Med.Welt"  
Band 27, (1976) Seiten 1509 bis 1512), das neben einem schwachen  
25 Serotoninantagonismus insbesondere die Eigenschaft besitzt, die  
Aggregation von Thrombozyten zu hemmen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die vollkommen anders-  
artig strukturierten, neuen Hexahydropyrimidine der allgemeinen  
Formel (I), (siehe Formelblatt), worin bedeuten:

30  $R^1$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen, Phenyl oder Toly1,  
 $R^2$  bis  $R^5$  Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, wobei  $R^2$   
bis  $R^5$  gleich oder verschieden sind,

- R<sup>6</sup> Wasserstoff, inen anellierten Benzolring oder 1 bis 3 gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atom n, Halogen, Nitro, Hydroxy oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, das unsubstituiert oder mit mindestens einem Halogenatom substituiert ist, wobei das Halogen jeweils Fluor, Chlor, Brom und/oder Jod ist,
- 5
- A eine Einfachbindung oder die Gruppe  $C_6H_5-\overset{|}{CH}$ ,  
 Q eine Einfachbindung, unverzweigtes oder verzweigtes Alkyl mit n = 2 bis 6 C-Atomen, wobei mindestens 2 C-Atome zwischen den beiden Stickstoffatomen stehen, oder ein solches Alkyl, das mit höchstens (n-2) Hydroxylgruppen substituiert ist, wobei die OH-Gruppen in anderer als geminaler Stellung zu Stickstoff stehen,
- 10
- X Sauerstoff oder Schwefel und  
 15 Z Stickstoff oder eine Gruppe  $-\overset{|}{CH}$

neben anderen wertvollen pharmakologischen Eigenschaften bei guter Verträglichkeit vor allem hochwirksame Serotoninantagonisten und gleichzeitig starke Thrombozytenaggregationshemmer darstellen. Sie kommen deshalb besonders für die Migränetherapie in Betracht.

20

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel (I) einschließlich ihrer Säureadditionssalze mit geeigneten anorganischen und/oder organischen Säuren.

Außer den bereits erwähnten wertvollen pharmakologischen Eigenschaften zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen antihistaminische Aktivität, eine Erhöhung der Erythrozytenfluidität, zum Teil auch psychotrope Wirkung, einen schwachen Bradykinin-antagonismus sowie blutdrucksenkende Effekte.

25

Besonders interessant sind Verbindungen der Formel (I), in denen für sich oder vorzugsweise kombiniert.

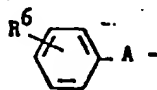
30

- R<sup>1</sup> Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen,  
 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 2 C-Atomen,  
 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> Wasserstoff,  
 R<sup>6</sup> Wasserstoff, Halogen, Halogenalkyl mit bis zu 2 C- und  
 35 3 Halogenatomen, vorzugsweise Fluoratomen,  
 A eine Einfachbindung,  
 Q eine unverzweigte Alkylkette mit 2 bis 3 C-Atomen,  
 X Sauerstoff oder Schwefel und  
 Z Stickstoff bedeuten.

Hiervon sind solche besonders bevorzugt, in denen  $R^1$  Methyl, einer der Reste  $R^2$  und  $R^3$  Methyl und der andere Wasserstoff und  $R^6$  Wasserstoff oder Fluor in 4-Stellung bedeutet, wie die Verbindungen Nr. 9, 11 und 16 bis 18 der Tabelle IV.

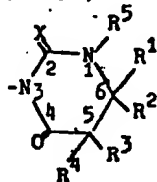
- 5 Wenn  $R^6$  eine in 3-Stellung befindliche  $CF_3$ -Gruppe darstellt, ist vorzugsweise auch einer der Reste  $R^1$  bis  $R^5$  verschieden von Wasserstoff oder ist A  $C_6H_5-CH$  oder ist Q eine Einfachbindung oder hat mindestens 4 C-Atome oder ist X ein Schwefelatom oder ist Z  $-CH=$ .

Geeignete Gruppierungen



- 10 sind beispielsweise Phenyl, 2-, 3- oder 4-Tolyl, 2,6- oder 3,4-Dimethylphenyl, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl, Naphthyl, Fluorphenyl, Chlorphenyl, Bromphenyl, Trifluormethylphenyl oder Diphenylmethyl.

Geeignete Gruppierungen



- 15 sind beispielsweise 5,6- oder 6,6-Dimethyl-5,6-dihydrouracil-3-yl; 5,6- oder 6,6-Dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-3-yl; 1,6,6-Trimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-3-yl; 1,6,6-Trimethyl-5,6-dihydrouracil-3-yl; 6-Phenyl-5,6-dihydrouracil-3-yl; 6-Methyl-5,6-dihydrouracil-3-yl und 5,6-Dihydrouracil-3-yl.

- 20 Geeignete Brückenglieder Q stellen außer einer Einfachbindung beispielsweise Äthylen, Propylen, Butylen, Pentylen, Hexylen, 2-Hydroxypropylen oder -butylen dar, wobei die Reste mit mindestens 3 C-Atomen auch verzweigt sein können, so daß noch mindestens 2 C-Atome in der Kette stehen. Etwaige OH-Gruppen sollen nicht geminal zu einem Stickstoffatom stehen.

25 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der oben genannten Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel (II) (siehe Formelblatt); worin  $R^7$  Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen

bedeutet, unter Abspaltung von  $R^7OH$  zur Verbindung I cyclisiert oder eine Verbindung der Formel (III) (siehe Formelblatt) mit einem 3-Isocyanato- bzw. 3-Isothiocyanto-alkancarbonsäurehalogenid der Formel (IV) (siehe Formelblatt) oder einem Dihalogenid der Formel (IVa) (siehe Formelblatt), wobei jeweils das Chlorid bevorzugt ist, unter Austritt von Halogenwasserstoff zu einem Hexahydropyrimidin der Formel (I) umgesetzt.

Die Cyclisierung kann auf verschiedene Weise nach üblichen Kondensationsmethoden erfolgen. Beispielsweise kann sie in einem geeigneten Lösungsmittel und/oder in Gegenwart von Mineralsäuren und/oder durch Erhitzen des bei der Synthese der Verbindung II anfallenden Reaktionsgemisches bzw. der daraus isolierten Reinstanz (II) erfolgen. Verbindungen, in denen  $R^7$  für Wasserstoff steht, lassen sich vielfach besonders gut mit Hilfe von Mineralsäuren, wie Schwefelsäure oder Halogenwasserstoffsäuren, vorzugsweise von Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure in einem Alkohol wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol cyclisieren. Die Cyclisierung kann aber auch, was bevorzugt ist, durch Erhitzen der reinen Substanzen unter Abspaltung von Wasser oder ohne Lösungsmittel- und Säurezusatz mittels geeigneter Dehydratisierungsmittel, wie Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid, erzielt werden. Zweckmäßig wird am Siedepunkt des entsprechenden Lösungs- oder Kondensationsmittels gearbeitet.

Die Cyclisierung von Verbindungen, in denen  $R^7$  Alkyl ist, wird bevorzugt in einem geeigneten Lösungsmittel und/oder in Gegenwart von Mineralsäuren, z. B. der oben genannten Säuren und Alkohole, durchgeführt. Bei Verbindungen, in denen X Schwefel ist, ist die Cyclisierung in Lösungsmitteln ohne Zusatz von Mineralsäuren besonders bevorzugt. Es ist auch möglich, Verbindungen der Formel (II), in denen  $R^7$  Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, zunächst mit einem Alkalihydroxyd zu einer Verbindung der Formel (II), in der  $R^7$  Wasserstoff bedeutet, zu hydrolysieren und diese anschließend zu cyclisieren. Diese Hydrolyse kann mit Vorteil in wässrigem oder wässrig-acetonischem oder wässrig-alkoholischem Medium durchgeführt werden, wobei der Alkohol zweckmäßig 1 bis 3 C-Atome hat.

Die Umsetzung der Halogenide der Formel (IV) und (IVa) wird vorteilhaft in gegenüber den Reaktionsteilnehmern unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Chloroform, Toluol oder Xylol, bevorzugt in Gegenwart von tertiären Aminen wie Triäthylamin, Tributylamin oder Pyridin, oder auch nur in den reinen tertiären Aminen oder in stark polaren aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid durchgeführt, wobei zweckmäßig am Anfang der Reaktion gekühlt und gegen Ende zum Sieden erhitzt wird.

10 Bevorzugt ist die Darstellung der Verbindungen (I) gemäß der Erfindung unter Verwendung der Zwischenprodukte entsprechend Formel (II), die sich auf verschiedene Weise erhalten lassen. So gewinnt man beispielsweise Verbindungen der Formel (II), in denen R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet,

15 a) durch Umsetzung eines Amins der allgemeinen Formel (III) (siehe Formelblatt) mit einem 3-Isocyanato- bzw. 3-Isothiocyanoalkancarbonsäureester der Formel (V) (siehe Formelblatt) oder

Verbindungen der Formel (II), in denen R<sup>5</sup> Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, indem man

20 b) ein Amin der Formel (III) zuerst mit einer Verbindung der Formel (VI) (siehe Formelblatt) zu einem Imidazol der Formel (VII) (siehe Formelblatt) und dieses anschließend nach oder vorzugsweise ohne Zwischenisolierung mit einem 3-Aminoalkancarbonsäurederivat der Formel (VIII) (siehe Formelblatt) als solchem oder  
25 in Form eines seiner Säureadditionssalze umsetzt, oder

c) ein Amin der Formel (III) mit einem Carbamoylhalogenid der Formel (IX) (siehe Formelblatt), worin Hal vorzugsweise Chlor ist, zu einem Hydrohalogenid einer Verbindung der Formel (II) umsetzt.



- Geeignete Ausgangsstoffe der Formel (III) sind beispielsweise 1-Phenyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin, 1-(2-Methylphenyl)- und 1-(3-Methylphenyl)-4-(3-aminopropyl)-piperazin, 1-(2-Methoxyphenyl)-, 1-(3-Methoxyphenyl)- und 1-(4-Methoxyphenyl)-4-(3-aminopropyl)-piperazin, 1-(3,4-Dimethylphenyl)- und 1-(2,6-Dimethylphenyl)-4-(3-aminopropyl)-piperazin, 1-(3-Trifluormethylphenyl)-, 1-(1-Methylphenyl)- und 1-(4-Fluorphenyl)-4-(3-aminopropyl)-piperazin, 1-Phenyl-4-(2-aminoäthyl)-piperazin, 1-(2-Methoxyphenyl)-4-(2-aminoäthyl)-piperazin, 1-(4-Methoxyphenyl)-4-(5-aminopentyl)-piperazin, 1-(3-Trifluormethylphenyl)-4-(4-aminobutyl)-piperazin, 1-Diphenylmethyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin, 4-Phenyl-1-β-aminopropyl-piperidin, 1-Phenyl-4-(4-aminobutyl)-piperazin, 1-Phenyl-4-(5-aminopentyl)-piperazin, 1-Phenyl-4-aminopiperazin oder 4-Phenyl-1-(2-aminoäthyl)-piperidin.
- 15 Geeignete 3-Isocyanato- bzw. Isothiocyanatoalkancarbonsäureester der Formel (V) sind beispielsweise 3-Isocyanatoisovaleriansäuremethylester und -äthylester, 3-Isocyanatoisovaleriansäure-n- und -isopropylester, die verschiedenen 3-Isocyanatoisovaleriansäurebutylester, 3-Isothiocyanatoisovaleriansäuremethylester und -äthylester, 3-Isothiocyanatoisovaleriansäure-n- und -isopropylester, die verschiedenen 3-Isothiocyanatoisovaleriansäurebutylester, 2-Methyl-3-isocyanatobuttersäuremethylester, 2-Methyl-3-isothiocyanatobuttersäuremethylester, 3-Phenyl-3-isocyanatopropionsäuremethylester und 3-Isocyanatopropionsäuremethylester.
- 25 Geeignete 3-Aminoalkancarbonsäure-Derivate der Formel (VIII) sind zum Beispiel solche, die den oben genannten Isocyanatoverbindungen entsprechen und in 3-Stellung statt der Isocyanatogruppe eine Aminogruppe enthalten, wie 3-Aminoisovaleriansäuremethylester, 3-Amino-2-methyl-buttersäuremethylester und 3-Aminopropionsäuremethylester, ferner 3-Methylaminoisovaleriansäuremethylester.

Bei Verfahrensweise a) arbeitet man zweckmäßig in gegenüber den Reaktionspartnern inerten Lösungsmitteln wie Xylol, Toluol, Mesitylen, Benzol, Methylenchlorid oder Chloroform, und zwar bevorzugt beim Siedepunkt des Lösungsmittels; die Reaktion kann jedoch auch bei Raumtemperatur durchgeführt werden, wobei sich das Reaktionsgemisch in der Regel von selbst erwärmt. Dann wird das Lösungsmittel, zweckmäßig unter vermindertem Druck, entfernt und die Zwischenverbindung II entweder nach Reinigung durch Umkristallisation oder direkt als Rohprodukt - wie vorstehend beschrieben - in wässrigem oder wässrig-alkoholischem Medium, vorzugs-

weise an dessen Siedepunkt, im Falle von X = Sauerstoff vorzugsweise in Gegenwart von Mineralsäuren, cyclisiert. Im Falle von X = Schwefel ist in der Regel ein Säurezusatz nicht notwendig. Auch eine Cyclisierung durch Erhitzen auf Temperaturen von über 5 150°C, vorzugsweise um 200°C und unter Schutzgas ist möglich.

Die Verfahrensvariante b) läßt sich im allgemeinen bei Raumtemperatur und zweckmäßig als Eintopfverfahren besonders gut in Tetrahydrofuran durchführen. Nach Zusatz der Verbindung VIII wird die weitere Umsetzung und zuvor beschriebene Cyclisierung jedoch vorteilhaft am Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt. Verbindungen der Formel (II), in denen R<sup>7</sup> Wasserstoff ist, werden bevorzugt - nachdem sie in reiner Form isoliert sind - durch Erhitzen ohne Lösungsmittel cyclisiert, und zwar vorteilhaft bei Temperaturen über 150°C, vorzugsweise bei etwa 200°C und unter Schutzgas. Beim Einsatz von im Reaktionsgemisch nur schwer löslichen Verbindungen der Formel (VIII) ist zur Erzielung der gewünschten Umsetzung der Zusatz eines gegenüber den Reaktionsteilnehmern inerten, polaren Lösungsmittels wie Dimethylformamid zweckmäßig, damit eine homogene Lösung erhalten wird.

- 20 Zur Herstellung der Mono- oder Bisadditionsverbindungen, die nach den allgemein üblichen Methoden erfolgt, sind physiologisch verträgliche Mineral- oder Sulfonsäuren geeignet, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Benzolsulfonsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und 25 Cyclohexylsulfaminsäure.

- Die Stabilität der erfindungsgemäßen Verbindungen, die im allgemeinen kristallin sind, erlaubt die Herstellung von Arzneimittelzubereitungen für orale, parenterale und rektale Verabreichung. Die Herstellung dieser Zubereitungen kann nach der 30 üblichen Praxis durch Zumischen passender und verträglicher Hilfsstoffe, wie Stärke, Milchzucker, Cellulosederivate, Stearinsäure oder ihrer Salze, Lösungsmittel, Lösungsvermittler, Zäpfchenmasse, Trägerstoffe wie Chloride, Phosphate und Carbonate in üblicher Weise zu Pulvern, Tabletten, Dragees, Kapseln, Zäpfchen, 35 Lösungen, Pasten oder Suspensionen erfolgen. Auch eine Verabreichung der reinen Substanzen in Form von Mikrokapseln ist möglich und ebenso auch eine Kombination mit anderen Wirkstoffen.

Ihre Dosierung kann beim Menschen z. B. 0,1 bis 50 mg, vorzugsweise 0,5 bis 10 mg, insbesondere 0,5 bis 3 mg per os pro Tag und Mensch betragen.

#### Pharmakologische Prüfung und Ergebnisse

##### 1. Serotoninantagonistische Wirkung

Zur Charakterisierung der serotoninantagonistischen Wirkung wurden folgende pharmakologische Testmodelle verwendet:

Test a: Versuchsanordnung nach Konzett und Rössler (Arch. exp. Path. Pharmac. 195 (1949) 71):

Albino-Meerschweinchen aus hauseigener Zucht werden mit 1,25 g/kg Urethan intraperitoneal (i.p.) narkotisiert. Die Registrierung des Bronchialwiderstandes erfolgt bei geöffnetem Thorax über ein Aufnahmegerät ("Bronchotransducer") der Firma Ugo Basile (Mailand); die Atemfrequenz wird durch künstliche Beatmung mit einer Frequenz von 58 Huben/min konstant gehalten, der Aufblasdruck beträgt 9 cm H<sub>2</sub>O-Säule. Zur Erzeugung der Bronchospasmen injiziert man alle 15 min 5 bis 10 µg/kg Serotonin (als Serotonin-kreatinin-sulfat) in einem Volumen von 0,1 ml/kg Körpergewicht (KG) in eine der Jugularvenen. Die Prüfsubstanzen werden in einem Volumen von 1 ml/kg KG entweder intravenös innerhalb von 30 ± 2 min vor der Erzeugung des Serotoninspasmus oder aber intraduodenal bzw. oral mittels Schlundsonde 15 min vor dem Spasmus verabreicht. Der ED<sub>50</sub>-Wert entspricht der Dosis, durch die ein Serotonin-Spasmus 2 min nach i.v.-Injektion bzw. 15 min nach oraler oder intraduodener Gabe des Präparates um 50 % gehemmt wird (siehe Tabelle I).

Test b: Serotoninantagonismus am isolierten Uterus der Ratte nach Robert A. Turner: Screening Methods in Pharmacology, Academic Press 1965 (New York and London): Weibliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 180 bis 240 g erhalten zur Erzeugung des Oestrus 24 Stunden vor der Uterusentnahme 2 mg/kg Oestromon (Firma Merck, Darmstadt) intraperitoneal. Das auf 22°C gehaltene Organbad enthält eine Tyrode-Lösung mit spezifischer Zusammensetzung. Das Präparat wird in wässriger Lösung mit einem Gesamtvolumen von 0,1 ml in das Bad appliziert. Die verabreichte Serotonin-Konzentration beträgt 10<sup>-8</sup> g/ml Bad. Der ED<sub>50</sub>-Wert entspricht der Dosis, durch die ein Serotonin-Spasmus um 50 % gehemmt wird (siehe Tabelle 1).

Test c: 5-Hydroxy-L-tryptophan-Antagonismus an der Maus:

Eine einmalige Gabe von 5-Hydroxy-L-tryptophan bewirkt bei Mäusen eine starke Erhöhung der Defäkation aufgrund der gesteigerten Biosynthese von Serotonin aus der exogen zugeführten Aminosäure.

- 5 Durch Serotoninantagonisten läßt sich dieser Defäkationseffekt vermindern. Die Prüfsubstanzen werden 45 min vor der Tryptophan-Gabe oral verabreicht. Die Tryptophan-Dosis beträgt 40 mg/kg i.p..

- 10 Die Beurteilung erfolgt 1 Stunde nach Verabreichung des Präparates durch Messung der ausgeschiedenen Kotmenge. Eine Reduzierung dieser Menge um <25 % der Leerkontrolle wird je nach dem Ergebnis mit 0 oder (+), von 25 bis 50 % mit +, von 50 bis 75 % mit ++ und >75 % mit +++ angegeben (siehe Tabelle I):

Tabelle I

5

10

15

20

25

30

Test	Substanz-Nr.	Art der Verabreichung	ED <sub>50</sub> in µg/kg	n
a	9	i.v.	3 - 10	5
		i.d.	10 - 30	3
		p. o.	100 - 300	3
	11	i.v.	10 - 30	2
	16	i.v.	10 - 30	3
		i.d.	300	2
		p.o.	ca. 300	2
	17	i.v.	1 - 3	6
		i.d.	10 - 30	2
	18	i.v.	1 - 3	7
		i.d.	ca. 30	
Pizotifen-HCl	i.v.	10 - 50	2	
	i.d.	10 - 100	2	
	p. o.	500 - 1000	2	

Abkürzungen:  
i.v.=intravenös  
i.d.=intraduodenal  
p.o.=per os  
n =Zahl der Tiere

Test	Substanz-Nr.		ED <sub>50</sub> in µg/ml Bad	n
b	9		0,001 - 0,01	3
	16		0,001 - 0,01	3
	17		0,001 - 0,01	4
	18		0,0001 - 0,001	4
	Pizotifen-HCl		0,001 - 0,01	4
Test	Substanz-Nr.	Dosis in mg/kg p.o.	Wirkungsstärke	n

c	16	10	+	10
		20	+	10
	17	10	+	10
		20	++	10
	18	10	++	10
		20	++	10
	Pizotifen-HCl	20	+	30

Abkürzungen:

i.v.=intravenös

i.d.=intraduodenal

p.o.=per os

n =Zahl der Tiere

## 2. Thrombocytenaggregationshemmende Wirkung

nach G. V. R. Born, Nature 4832, 927 - 929 (1962) und  
K. Breddin et al., Klin. Wschr. 53, 81 - 89 (1975)

In plättchenreichem Plasma (PRP) von Beagle-Hunden wird durch  
5 in vitro-Gabe von Adenosindiphosphat (ADP) in einer Endkonzentration von  $2,5 \times 10^{-6}$  g/ml experimentell eine Thrombocytenaggregation induziert, die mit Hilfe eines Universalaggregometers der Firma B. Braun/Melsungen gemessen wird. Hierbei registriert ein Eppendorf-Photometer die Änderung der optischen Dichte des Plasmas.

- 10 Folgende Parameter werden erfaßt:
- 1) Der Winkel  $\alpha$  zwischen der Tangente am Anfangsteil der Kurve und der waagerechten Tangente
  - 2) Die Zeit  $T_r$  vom Beginn der Rotation (Aggregation) bis zur völligen Desaggregation
  - 15 3) Die Maximalamplitude (Ma) der Aggregationskurve als Differenz zwischen der Ausgangstransmission und der maximalen Transmission.

Tabelle II

	Substanz-Nr.	Endkonzentration in g/ml	$\alpha$	Tr min	Ma	Änderung der Ma in %
20	9 (n = 5)	$10^{-5}$ $3 \times 10^{-5}$ $10^{-4}$	86,5 86,6 87,0	4,6 4,3 4,0	535 523 483	- 11 - 13 - 20
	16 (n = 5)	$10^{-4}$	86,3	1,8	315	- 42
	17 (n = 5)	$10^{-4}$	85,9	2,3	344	- 18
25	18 (n = 5)	$10^{-4}$	85,8	3,0	328	- 19
	Fludilat (n = 20)	$10^{-4}$	85,2	2,6	324	- 34
30						

3. Akute Toxizität

In Tabelle III sind für einige Verbindungen die an Mäusen und Ratten bei intraperitonealer und intravenöser Applikation über die innerhalb von 7 Tagen auftretende Mortalität als LD<sub>50</sub>

5 bzw. LD<sub>50</sub>-Bereich bestimmte Toxizität angegeben.

Tabelle III

Substanz-Nr.	Applikations-art	LD <sub>50</sub> in mg/kg *)	
		Maus	Ratte
9	i.v.	83 (75,7 - 91)	60 (53-67)**)
	i.p.	100 - 300 **)	
11	i.p.	100 - 300 .	
16	i.v.	40 - 63	
	i.p.	200 - 400	
17	i.v.	54 (51 - 57)	25 - 40
18	i.v.	100 - 150	66 (63 - 69)
Pizotifen-HCl **)	i.v.	43 ± 1,8	17 ± 1,1

\*) berechnet nach Litchfield u. Wilcoxon, J. Pharmacol.exp. Ther. 96, 99 (1949)

\*\*\*) für die Base

20 \*\*\*) Spoigt, T. H. and G. S. Avery, Drugs, 1, 159 - 203 (1972)

Wie aus den vorstehenden Tabellen hervorgeht, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen größtenteils dem Vergleichspräparat Pizotifen-HCl überlegen. Darüber hinaus haben tierexperimentelle Untersuchungen weitere Vorzüge gegenüber Pizotifen-HCl

- 5 in der Weise gezeigt, daß a) die Wirkung wesentlich schneller eintritt, b) im therapeutischen Dosisbereich keine Sedation hervorgerufen und c) keine unerwünschten Appetitstimulation bewirkt wird.

- Eine besondere Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechend Formel (I) sowie deren Salze liegt in der Kombination mit anderen geeigneten Wirkstoffen, wie Analgetica, Ergotamin-Präparaten, anderen Serotoninantagonisten, Spasmolytica, Vasodilantien,  $\beta$ -Sympatholytica, Antemetica, Antihistaminica, Sedativa, Tranquillantien, Coffein, Nicotinsäure-Derivaten, Vitaminen und Östrogenen.

15 Beispiele

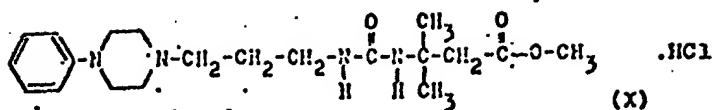
1. 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid (Tabelle IV, Nr. 9).

- A) 11,0 g (0,05 mol) 1-Phenyl-3-(3-aminopropyl)-piperazin und 7,85 g (0,05 mol) 3-Isocyanatoisovaleriansäuremethylester werden nach Verfahrensvariante a) in je 50 ml Toluol gelöst, miteinander vermischt und kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der ölige Rückstand in Äther aufgenommen. Nach Zusatz von Petroläther und Reiben mit einem Glasstab erhält man die Verbindung II kristallin.
- 25 Sie läßt sich aus einem Azeton-Petroläther-Gemisch umkristallisieren. Schmelzbereich 75 bis 77°C; Ausbeute 15,1 g (80,0 % der Theorie).

- Zur Überführung in das Hydrochlorid wird die Base in Azeton gelöst und mit der äquimolaren Menge N Salzsäure versetzt. Man entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei maximal 30°C und kristallisiert den Rückstand aus Dioxan um, wodurch man das Zwischenprodukt 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-ureido]-isovaleriansäuremethylester-hydrochlorid in reiner Form erhält. Ausbeute quantitativ; Schmelzbereich 168 bis 170°C;  $C_{20}H_{33}N_4O_3$ ; Molekulargewicht 412,96.
- 30



-14-

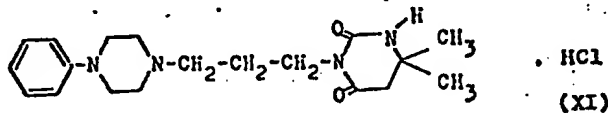


Analyse: berechnet: C 58,17 H 8,05 N 13,57

gefunden: C 58,07 H 7,97 N 13,46

- Zur Cyclisierung wird die Verbindung in etwa der 10-fachen Menge 12 %-iger Salzsäure gelöst und zwei Stunden am Rückfluß gekocht, wobei innerhalb der letzten Stunde ca. die Hälfte des Lösungsmittels bei Normaldruck abdestilliert wird. Man dampft unter vermindertem Druck ein, löst den Rückstand in Wasser und fügt einen Überschuß wäßriger Natronlauge hinzu. Die ausgefallene Base wird in Methylenchlorid aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Eindampfen aus einem Methanol-Diisopropyläther-Gemisch umkristallisiert. Schmelzbereich 135 bis 136°C.
- Die Cyclisierung kann auch durchgeführt werden, indem man 5,65 g (0,015 mol) 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-ureido]-isovaleriansäuremethylester unter Stickstoffatmosphäre etwa 1,5 Stunden auf 200°C erhitzt. Der Verlauf der Cyclisierung wird dabei dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach beendeter Reaktion wird die erstarrte Schmelze mit Diisopropyläther angerieben, über eine Chromatographiersäule gereinigt und aus Methanol-Diisopropyläther umkristallisiert. Ausbeute: 2,5 g (48 % der Theorie); Schmelzbereich: 134 bis 136°C.

- Zur Überführung in das Monohydrochlorid wird die Base in Methanol gelöst und mit der berechneten Menge N Salzsäure versetzt. Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck kristallisiert man den Rückstand aus Methanol oder Wasser um. Schmelzbereich 236 bis 242°C; Summenformel  $C_{19}H_{29}ClN_4O_2$ ; Molekulargewicht: 380,92.



Analyse: berechnet: C 59,91 H 7,67 Cl 9,31 N 14,71

gefunden: C 60,28 H 7,75 Cl 9,39 N 14,73

B) Dieselbe Substanz kann auch wie folgt hergestellt werden:

- Eine Lösung von 21,9 g (0,1 mol) 1-Phenyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin in 100 ml Toluol wird nach Verfahrensweise a) unter Rühren mit einem Gemisch aus 15,7 g (0,1 mol) 3-Isocyanatoisovaleriansäuremethyl-  
 5 ester und 100 ml Toluol versetzt. Man erhitzt kurz zum Sieden, kühlt auf Raumtemperatur ab, dampft zur Trockne ein und löst den Rückstand in etwa 1 l Aceton. Nach Zusatz von 100 ml (0,1 mol) N Natronlauge wird das Reaktionsgemisch ca. 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend fügt man 100 ml  
 10 (0,1 mol) N Salzsäure hinzu, dampft zur Trockne ein, kristallisiert den Rückstand aus einem Azeton-Petroläther-Gemisch um und erhält so als Zwischenprodukt die freie 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-ureido]-isovaleriansäure. Ausbeute: 23,9 g (66 % der Theorie); Schmelzbereich: 139 bis 140°C;  
 15 Summenformel:  $C_{19}H_{30}N_4O_3$ ; Molekulargewicht 362,47.

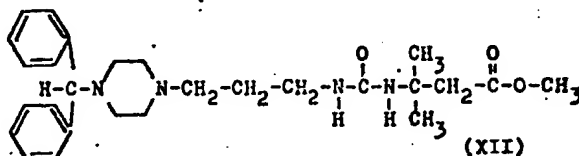
Analyse: berechnet:	C 62,96	H 8,34	N 15,46
gefunden:	C 62,93	H 8,30	N 15,30

- Das so erhaltene Zwischenprodukt wird ca. 1 Stunde auf 180-200°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die erstarrte Base säulen-  
 20 chromatographisch gereinigt und aus einem Methanol-Diisopropyläther-Gemisch umkristallisiert.  
 Schmelzbereich: 135 - 136°C

- Als weitere Variante kann die Cyclisierung der offenkettigen Carbonsäure zum entsprechenden 5,6-Dihydrouracil durch zwei-  
 25 stündiges Erhitzen in wässrig-alkoholischer Salzsäure, Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid erfolgen. Nach Entfernen des entsprechenden Kondensationsmittels (Dehydratisierungsmittels) unter vermindertem Druck wird der Rückstand in Wasser gelöst und mit überschüssiger Kalilauge versetzt. Die ausgefallene  
 30 Base wird in Methylenchlorid aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Eindampfen des Extraktionsmittels gegebenenfalls säulenchromatographisch gereinigt.

2. 3-[3-(4-Diphenylmethyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil (Tabelle IV, Nr. 30)

- 5 9,0 g (0,029 mol) 1-Diphenylmethyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin werden in 30 ml Toluol gelöst und nach Verfahrensvariante a) mit nem Ge-  
misch von 4,6 g (0,029 mol) 3-Isocyanatoisovaleriansäuremylester  
und 20 ml Toluol unter Rühren versetzt. Man erhitzt 30 Min auf  
ca. 70°C, dampft unter vermindertem Druck zur Trockne ein d reibt  
den bligen Rückstand nach Zusatz von Diäthyläther an. Der erhaltene  
3-(1-Diphenylmethylnpiperazin-4-ylpropylureido)-isovaleriansäure-  
10 methylester ist dünnstschichtchromatographisch rein.



Ausbeute: 9,8 g (72 % der Theorie)

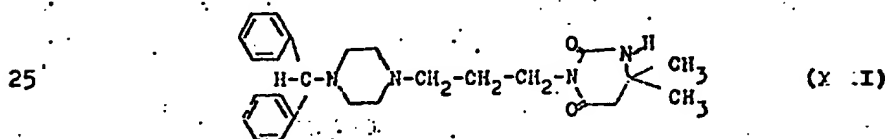
- 15 9,8 g (0,021 Mol) des isolierten Esters werden in ca. 15 ml  
Methanol gelöst, mit 30 ml konzentrierter Salzsäure versetzt  
und 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen s  
Lösungsmittels unter vermindertem Druck löst man den bligen  
Rückstand in Wasser und setzt die Base mit wässriger Kalilauge  
frei. Man schüttelt mit Chloroform aus, trocknet die organische  
20 Phase über Natriumsulfat und dampft ein. Der kristalline Rück-  
stand wird mehrmals mit Äther gewaschen.

Ausbeute: 7,1 g (77,8 % der Theorie)

Schmelzbereich: 183 - 185 °C

Summenformel:  $C_{26}H_{34}N_4O_2$

Molekulargewicht: 434,58



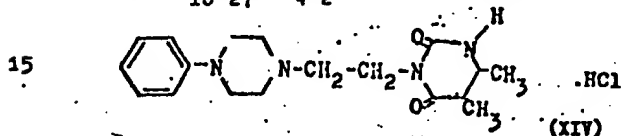
Analyse: berechnet: C 71,86 H 7,89 N 12,89

gefunden: C 71,85 H 8,05 N 13,02

Die Verbindung kann anschließend nach den üblichen Methoden in  
die jeweils gewünschten Salze überführt werden.

3. 3-[2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-äthyl]-5,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid (Tabelle IV, Nr. 22)

- 20,5 g (0,1 mol) 1-Phenyl-4-(2-aminoäthyl)-piperazin und 15,7 g (0,1 mol) 3-Isocyanato-2-methylbuttersäuremethylester werden nach Verfahrensvariante a) in je 125 ml Toluol gelöst, bei Raumtemperatur miteinander vermischt und 5 Minuten am Rückfluß erhitzt. Man engt unter vermindertem Druck ein, versetzt mit 200 ml 3 N Salzsäure und kocht ca. 1 Stunde. Gegen Ende der Reaktionszeit wird etwa die Hälfte der Salzsäure unter Atmosphärendruck abdestilliert; der Rest wird anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand kristallisiert nach Anreiben mit Methanol und wird mehrmals aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Ausbeute 21,5 g (58,7 % der Theorie); Schmelzbereich 265 bis 273°C; Summenformel  $C_{18}H_{27}ClN_4O_2$ ; Molekulargewicht 366,89.



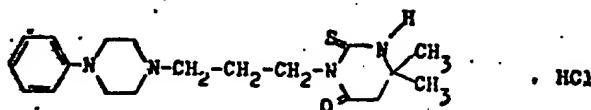
Analyse: berechnet: C 58,93 H 7,42 Cl 9,66 N 15,27  
 gefunden: C 58,73 H 7,53 Cl 9,70 N 15,16

4. 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid (Tabelle IV, Nr. 16)

- 20 Eine Lösung von 21,9 g (0,1 mol) 1-Phenyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin in 100 ml Toluol wird nach Verfahrensvariante a) unter Rühren mit einem Gemisch aus 17,3 g (0,1 mol) 3-Isothiocyanatoisovaleriansäuremethylester und 100 ml Toluol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten am Rückfluß erhitzt und anschließend unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit.
- 25 Der Eindampfrückstand wird auf einer Kieselgel 60-Säule (Firma E. Merck) (Durchmesser: 6 cm, Höhe 70 cm) mit einem Chloroform-Methanol-Gemisch (Volumenverhältnis 9 : 1) gereinigt. Ausbeute 19,1 g (53 % der Theorie)
- 30 Schmelzbereich: 150 - 151°C.

Zur Überführung in das Hydrochlorid werden die zuvor erhaltenen 19,1 g Base in Methanol gelöst und mit 53 ml N Salzsäure versetzt. Nach dem Eindampfen erhält man einen festen kristallinen Rückstand, der sich aus Methanol umkristallisieren läßt.

- 5 Schmelzbereich: 200 - 217°C; Summenformel  $C_{19}H_{29}ClN_4OS$ ;  
Molekulargewicht: 396,98.



(IV)

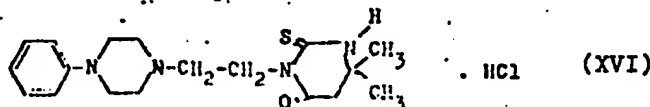
Analyse: berechnet: C 57,49 H 7,36 Cl 8,93 N 14,11 S 8,08  
gefunden: C 57,71 H 7,46 Cl 8,96 N 14,10 S 8,22

- 10 5. 3-[2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-äthyl]-6,6-dimethyl-2-thio-  
5,6-dihydrouracil-hydrochlorid (Tabelle IV, Nr. 18)

- 15 Einer Lösung von 25,8 g (0,145 mol) N,N'-Thiocarbonyl-di-imidazol  
in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden nach Verfahrensvari-  
ante b) 29,8 g (0,145 mol) 1-Phenyl-4-(2-aminoäthyl)-piperazin in  
125 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb 90 Minuten unter Rühren  
tropfenweise zugesetzt. Man rührt 90 Minuten nach und fügt anschließend  
ebenfalls unter Rühren 24,3 g (0,145 mol) wasserfreies 3-  
Aminoisovaleriansäuremethylester-hydrochlorid hinzu. Die klare  
20 Lösung wird 120 Minuten am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen  
auf Raumtemperatur wird eine Lösung von 3,33 g (0,145 Grammätmol)  
Natrium in 200 ml Methanol zugesetzt und 15 Minuten nachgerührt.  
Man entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und wäscht  
den kristallinen Rückstand mehrmals mit Wasser. Nach dem Trocknen  
25 wird die Base mit Diäthyläther gewaschen und aus Äthanol  
umkristallisiert.

Ausbeute: 35,7 g (71 % der Theorie) Schmelzbereich: 185-188°C

- 30 Zur Herstellung des Monohydrochlorids wird die Base in Methylen-  
chlorid gelöst und mit einem Überschuß äthanolischer Salzsäure  
versetzt. Nach Zusatz von Diäthyläther erhält man eine farblose  
kristalline Substanz, die zweimal aus Äthanol umkristallisiert  
wird und das Monohydrochlorid darstellt. Der pH-Wert einer  
0,1 %igen Lösung liegt bei 4,3. Schmelzbereich 239 bis  
240°C; Summenformel:  $C_{18}H_{27}ClN_4OS$ ; Molekulargewicht: 382,95.



(XVI)

Analyse: berechnet: C 56,46 H 7,11 Cl 9,26 N 14,63 S 8,37  
 gefunden: C 56,48 H 7,11 Cl 9,60 N 14,62 S 8,67

Zur Herstellung des Dihydrochloridhydrats wird die Base in wenig wasserhaltigem Methanol gelöst und mit einem Überschuß alkoholischer

- 5 Salzsäure versetzt. Nach dem Ausfällen mit Diäthyläther erhält man die gewünschte Verbindung, die unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur von anhaftender Salzsäure befreit und über Calciumchlorid getrocknet wird. Der pH-Wert einer 10 %igen wässrigen Lösung liegt bei 1,8. Schmelzbereich: 238 bis 247°C unter Zersetzung; Summen-

10 formel  $C_{18}H_{20}Cl_2N_2O_2S$ ; Molekulargewicht 437,42

Analyse: berechnet: C 49,43 H 6,91 Cl 16,21 N 12,81 S 7,33  
 gefunden: C 49,94 H 6,95 Cl 16,71 N 12,90 S 7,35

6. 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-1,6,6-trimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid (Tabelle IV, Nr. 26)

- 15 Einer Lösung von 16,2 g (0,1 mol) N,N'-Carbonyl-di-imidazol in 500 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden nach Verfahrensvariante b) 21,9 g (0,1 mol) 1-Phenyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran innerhalb 90 Minuten unter Rühren tropfenweise zugesetzt. Man rührt 30 Minuten nach und fügt ebenfalls unter
- 20 Rühren 18,1 g (0,1 mol) 3-Methylaminoisovaleriansäuremethylesterhydrochlorid und 100 ml wasserfreies Dimethylformamid hinzu. Nach 180 Minuten Kochen am Rückfluß kühlt man auf Raumtemperatur ab, setzt eine Lösung von 2,29 g (0,1 Grammatom) Natrium in 50 ml Methanol zu und rührt weitere 15 Minuten nach. Nach Entfernen des
- 25 Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird der ölige Rückstand in Diäthyläther aufgenommen. Man filtriert von ungelösten Teilen ab, dampft die ätherische Lösung unter vermindertem Druck ein und versetzt den Rückstand mit wenig Methanol, worauf sich die gewünschte Base in kristalliner Form abscheidet. Die Verbindung läßt sich
- 30 aus Methanol umkristallisieren.  
 Ausbeute: 24,7 g (68,9 % der Theorie)

Zur Überführung in das Hydrochlorid wird die Base in Azeton gelöst und mit der äquivalenten Menge N Salzsäure versetzt.

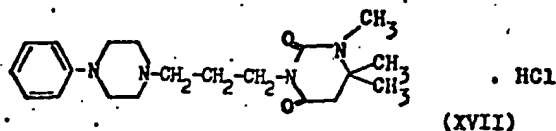
Nach dem Eindampfen unter vermindertem Druck wird der kristalline Rückstand aus Methanol mit Diäthyläther umgefällt. Der pH-

Wert einer 0,1 %igen Lösung liegt bei 3,0.

Schmelzbereich: 188 - 195°C

Summenformel:  $C_{20}H_{31}ClN_4O_2$

Molekulargewicht: 394,94



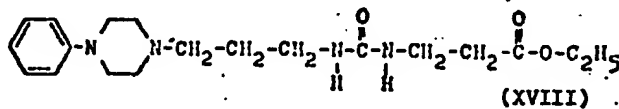
10 Analyse: berechnet: C 60,82 H 7,91 Cl 8,98 N 14,19  
 gefunden: C 60,39 H 7,87 Cl 9,80 N 13,69

7. 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-5,6-dihydrouracil-dihydrochlorid (Tabelle IV, Nr. 32)

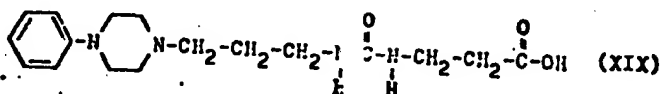
21,9 g (0,1 mol) 3-Isocyanatopropionsäureäthylester und 14,3 g  
 15 (0,1 mol) 1-Phenyl-4-(3-aminopropyl)-piperazin werden nach Verfahrens-  
 variante a) in je 100 ml Toluol gelöst, miteinander vermischt und kurz  
 zum Sieden erhitzt. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit Di-  
 äthyläther angerieben, ausgewaschen und aus Diäthyläther umkristalli-  
 siert, wodurch man den 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-  
 20 ureido]-propionsäureäthylester erhält.

Ausbeute: 19,2 g (53 % der Theorie) (aus der Mutterlauge kann ein  
 weiterer Anteil des gewünschten Produktes isoliert werden).

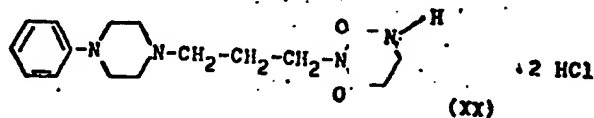
Schmelzbereich: 66 bis 69°C



- 19,0 g (0,0524 mol) dieses Ester werden  
 in 250 ml Aceton gelöst und mit 2,4 ml N Natronlauge versetzt.  
 Man rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur, fügt 52,4 ml N Salzsäure  
 hinzu, dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Methanol  
 5 um, wodurch man die 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-  
 ureido]-propionsäure erhält.  
 Ausbeute: 15,9 g (90 % der Theorie)  
 Schmelzbereich: 169 - 171°C



- 10 2,5 g 3-[3-(3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl)-ureido]-propion-  
 säure werden in 35 ml Essigsäurehydrid ca. zwei Stunden am  
 Rückfluß gekocht. Man dampft ein, digeriert den Rückstand mit  
 Diäthyläther und löst das Ganze erneut in Methanol. Nach Zusatz  
 von ätherischer Salzsäure erhält man ein Kristallinat, welches  
 15 isoliert und anschließend so lange in Äthanol gekocht wird,  
 bis dünnschichtchromatographisch in Acetyl-Derivat mehr  
 nachweisbar ist. Anschließend wird die Verbindung aus Methanol  
 umkristallisiert.  
 Ausbeute: 1,5 g (51,5 % der Theorie)  
 20 Schmelzbereich: 192 - 216°C unter Zersetzung  
 Summenformel:  $C_{17}H_{26}Cl_2N_4O_2$   
 Molekulargewicht: 389,32



- Analyse: berechnet: C 52,45 H 6,73 Cl 18,21 N 14,39  
 25 gefunden: C 52,48 H 6,84 Cl 18,37 N 14,56



Tabelle IV

Produkt

Kr.	Produkt	Schmelzbereich °C	Herstellung gemäß Beispiel
1	3-[3-(4-(3-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	193-197° (122-123°)	2
2	3-[3-(4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	215-230° (122-123°)	2
3	3-[3-(4-(2-Methylphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	235-270° (116-118°)	2
4	3-[3-(4-(3-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	175-178° (92-94°)	2
5	3-[3-(4-(4-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	233-240° (163-167°)	2
6	3-[3-(4-(3,4-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	230-240° (162-163°)	2
7	3-[3-(4-(2,6-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	243-260° (121-125°)	2
8	3-[3-(4-(3-Trifluormethylphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	240-245° (108-109°)	2
9	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	236-242° (135-136°)	1,7
10	3-[3-(4-(1-Naphthyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	265-285°	2

(\*) Die Schmelzbereiche wurden mit dem Kofler-Heiztisch bestimmt und sind unkorrigiert.

Die Schmelzbereiche der entsprechenden Basen sind in Klammern angegeben.

Produkt

Nr.

Schmelz-  
bereich °C

11	3-[3-(4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid-hydrat	198-200° (140-141°)	2
12	3-[2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	240-256° (140-144°)	2
13	3-[2-(4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-ethyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	230-242°	3
14	3-[5-(4-(4-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-pentyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid · 1,5 H <sub>2</sub> O	153-157°	3
15	3-[4-(4-(3-Trifluormethylphenyl)-1-piperazinyl)-butyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	205-214°	3
16	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	200-217° (150-151°)	4
17	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-5,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	216-227°	2
18	3-[2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-6,6-dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	239-240° (185-188°)	5
19	3-[4-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-butyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid-hydrat	204-216° 145-147°	2
20	3-[5-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-pentyl]-5,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	198-204°	2
21	3-[5-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-pentyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	187-193° (109-110°)	2
22	3-[2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-5,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	265-273°	3
23	3-[2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-5,6-dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	244-250°	5

5

15

20

Herstellung  
gemäß  
Beispiel

0000220

lit.	Produkt	Schmelz- bereich °C	Herstellung gemäß Beispiel
24	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid-hydrat	214-217°	3
25	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-ethyl]-1,6,6-trimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-dihydrochlorid	183-186	6
26	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-1,6,6-trimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	188-195°	6
27	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6-phenyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	115-120°	3
28	3-[3-(4-Phenyl-1-piperidinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	207-210° (125-126°)	3
29	3-[3-(4-Phenyl-1-piperidinyl)-propyl]-5,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	223-238°	3
30	3-[3-(4-Diphenylmethyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil	183-185°	2
31	3-[3-(4-Diphenylmethyl-1-piperazinyl)-propyl]-5,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil	195-196°	2
32	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-5,6-dihydrouracil-dihydrochlorid	192-216° unter Zer- setzung	7
33	3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-2-hydroxypropyl]-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid	220-234° unter Zer- setzung	1

Patentansprüche

1. Neue Hexahydropyrimidine der Formel (I) (siehe Formelblatt)  
worin bedeuten:

- $R^1$  Wasserstoff, Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, Phenyl  
oder Toly1,
- 5  $R^2$  bis  $R^5$  Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen, wobei  
 $R^2$  bis  $R^5$  gleich oder verschieden sind,
- $R^6$  Wasserstoff, einen anellierten Benzolring oder 1 bis 3  
gleiche oder verschiedene Substituenten der Gruppe  
10 Alkoxy mit 1 bis 3 C-Atomen, Halogen, Nitro, Hydroxy  
oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, das unsubstituiert  
oder mit mindestens einem Halogenatom substituiert ist,  
A eine Einfachbindung oder die Gruppe  $C_6H_5-\overset{|}{\underset{|}{CH}}$
- Q eine Einfachbindung oder Alkylen mit  $n = 2$  bis 6  
C-Atomen, wobei mindestens 2 C-Atome zwischen den  
15 beiden Stickstoffatomen stehen, oder ein solches Alkylen,  
das mit höchstens  $(n-2)$  Hydroxylgruppen substituiert  
ist, wobei die OH-Gruppen in anderer als geminaler  
Stellung zum Stickstoff stehen,
- X Sauerstoff oder Schwefel und  
20 Z Stickstoff oder die Gruppe  $-\overset{|}{\underset{|}{CH}}$

einschließlich der Säureadditionssalze der Verbindungen der  
Formel (I).

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

- $R^1$  Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen,
- 25  $R^2, R^3$  Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 2 C-Atomen,  
 $R^4, R^5$  Wasserstoff,  
 $R^6$  Wasserstoff, Halogen, Halogenalkyl mit bis zu 2  
C-Atomen und 3 Halogenatomen,
- A eine Einfachbindung,
- 30 Q eine unverzweigte Alkylenkette mit 2 bis 3 C-Atomen,  
X Sauerstoff oder Schwefel und  
Z Stickstoff bedeuten.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  Methyl, einer der Reste  $R^2$  und  $R^3$  Methyl und der andere Wasserstoff und  $R^6$  Wasserstoff oder Fluor in 4-Stellung bedeuten.
4. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
- 5  $R^6$  ein Trifluormethylrest in 3-Stellung ist, wobei
- a) einer der Reste  $R^1$  bis  $R^5$  eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat oder
- b)  $A$   $C_6H_5-\dot{C}H$  ist oder
- 10 c)  $Q$  eine Einfachbindung oder Alkylen mit mindestens 4 C-Atomen ist oder
- d)  $X$  Schwefel ist oder
- e)  $Z$  die Gruppe  $-\dot{C}H$  ist.
5. Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3
- 15 der Formeln 3-[3-(4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid-hydrat, 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid, 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-6,6-dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid, 3-[3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-propyl]-
- 20 5,6-dimethyl-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid, 3-[2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-äthyl]-6,6-dimethyl-2-thio-5,6-dihydrouracil-hydrochlorid.
6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, wobei  $R^1$  bis  $R^6$ ,  $A$ ,  $Q$ ,
- 25  $X$  und  $Z$  die oben angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, daß man
- eine Verbindung der Formel (II) (siehe Formelblatt), worin  $R^7$  Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen bedeutet, unter Abspaltung von  $R^7OH$  zur Verbindung (I) cyclisiert oder
- 30 eine Verbindung der Formel (III) (siehe Formelblatt) mit einem 3-Isocyanato- bzw. 3-Isothiocyanto-alkancarbonsäurehalogenid der Formel (IV) (siehe Formelblatt) oder einem Dihalogenid der Formel (IVa) (siehe Formelblatt) unter Austritt von Halogenwasserstoff zu einem Hexahydropyrimidin der Formel (I) umsetzt, und
- 35 daß die Verbindungen als solche isoliert oder mit geeigneten Säuren zu nichttoxischen Säureadditionsverbindungen umgesetzt werden.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Halogenide (IV) oder (IVa) in einem gegenüber den Reaktionsteilnehmern unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel in Gegenwart von tertiären Aminen oder in stark polaren aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen (I) unter Verwendung der Zwischenprodukte (II) hergestellt werden, die man, wenn  $R^5$  in Formel (II) Wasserstoff bedeutet,

- 10 a) durch Umsetzung eines Amins der Formel (II) mit einem 3-Iso-cyanato- bzw. 3-Isothiocyanatoalkancarbonsäureester der Formel (V) (siehe Formelblatt), oder wenn  $R^5$  in Formel (II) Wasserstoff oder Alkyl bedeutet,
- 15 b) durch Umsetzung eines Amins der Formel (III) zuerst mit einer Verbindung der Formel (VI) (siehe Formelblatt) zu einem Imidazol der Formel (VII) (siehe Formelblatt), das anschließend mit einem 3-Aminoalkancarbonsäure-Derivat der Formel (VIII) (siehe Formelblatt) als solchem oder in Form eines seiner Säureadditionssalze zur Reaktion gebracht wird, oder
- 20 c) durch Umsetzung eines Amins der Formel (III) mit einem Carbamoyl-halogenid der Formel (IX) (siehe Formelblatt)

erhält,

wobei in den obigen Formeln  $R^1$  bis  $R^7$ , A, Q, X und Z die vorgenannte Bedeutung haben.

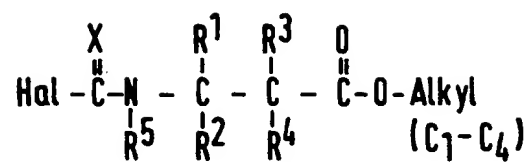
25 9. Arzneimittel, bestehend aus mindestens einer oder enthaltend mindestens eine Verbindung nach Ansprüchen 1 bis 5 oder mindestens eine nach dem Verfahren gemäß Ansprüchen 6 bis 8 hergestellte Verbindung für sich oder in Kombination mit üblichen Zusatzstoffen und/oder anderen Wirkstoffen.

30 10. Arzneimittel nach Anspruch 9 zur Behandlung der Migräne.

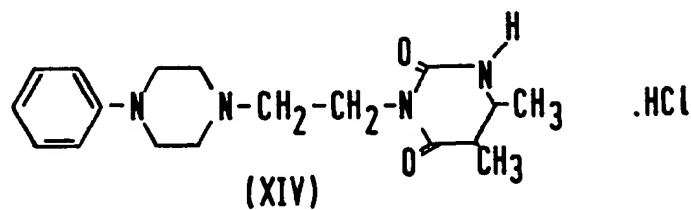
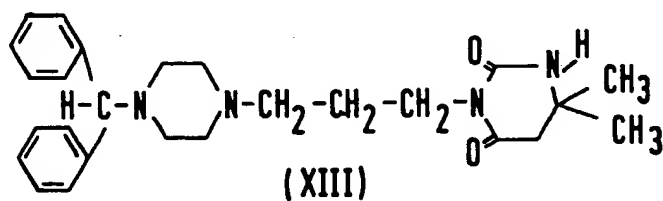
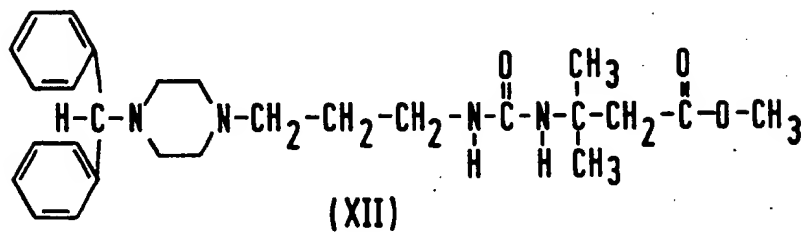
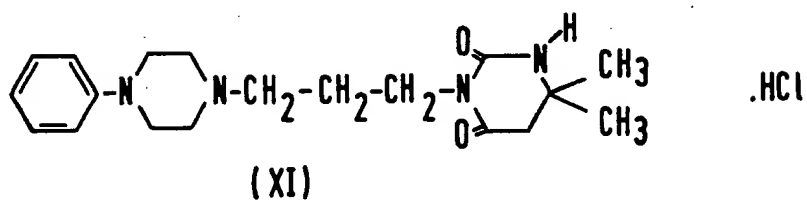
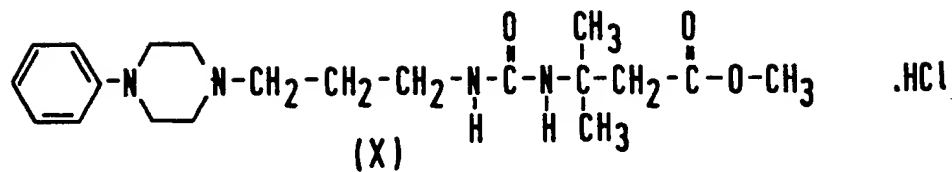
17. März 1978  
Dr.LG/Lb



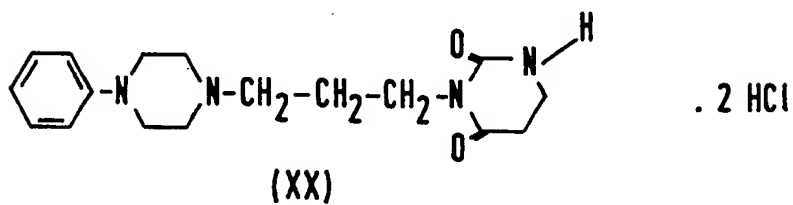
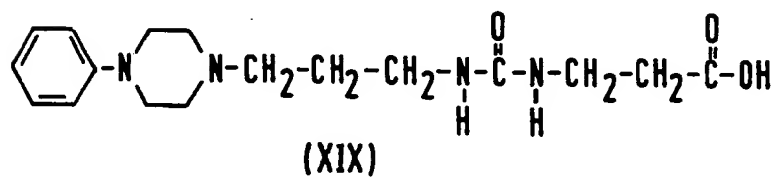
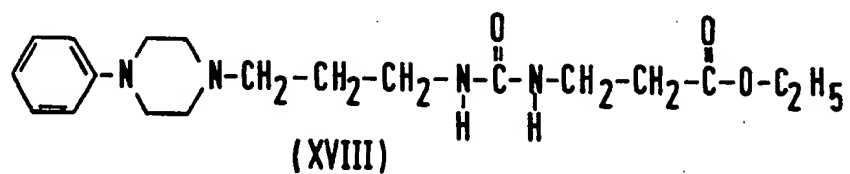
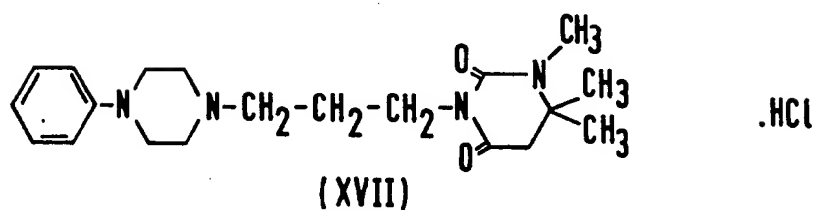
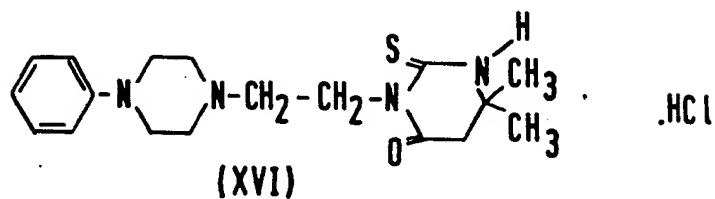
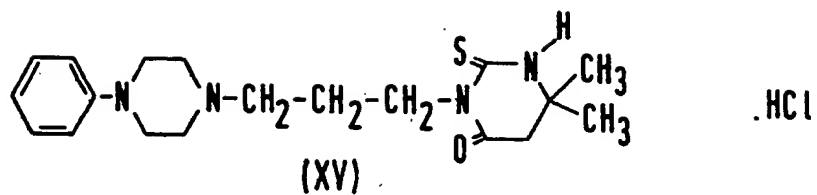
2/3



(IX)









0000220

EINSCHLÄGIGE D KUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
<input checked="" type="checkbox"/> D, X	<u>DE - A - 2 242 382 (PFIZER)</u> * Seiten 1,2; Seite 3, darunter; Seiten 4 bis 8; Seiten 25,26 *	1,6-9	C 07 D 403/00 A 61 K 31/00
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
			C 07 D 403/00 A 61 K 31/00
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
<input checked="" type="checkbox"/>	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	

15-02-1978

EP 78 20 004